

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Midostaurin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach
Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze: akute
myeloische Leukämie (AML), FLT3-Mutation)

Vom 2. Mai 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Midostaurin (Rydapt) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	17
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	18
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	18
2.4	Therapiekosten.....	19
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	26
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	29
4.	Verfahrensablauf	29

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Midostaurin (Rydapt) wurde am 15. Oktober 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Rydapt® zur Behandlung der neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 5. April 2018 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Midostaurin im Anwendungsgebiet „Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließender Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen

Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Mit Schreiben vom 1. Dezember 2022 wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt, dass für Midostaurin die 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 überschritten wurde. Mit Beschluss vom 2. Februar 2023 wurde das Verfahren bis zum 15. November 2023 ausgesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. November 2023 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 13. November 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Midostaurin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Midostaurin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Midostaurin (Rydapt) gemäß Fachinformation

Rydapt wird angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Rydapt-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Mai 2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Midostaurin in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion gefolgt von Midostaurin in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung gefolgt von einer Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen in kompletter Remission:

- Eine Induktionschemotherapie:

- Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin *oder* Idarubicin *oder* Mitoxantron
oder

- Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) [nur für Personen mit therapiebedingter AML (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)]

- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.

- Gefolgt von einer Erhaltungstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
- Sorafenib (nur für Personen mit FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation)
- beobachtendes Abwarten (nur für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation)

unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Midostaurin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Azacitidin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Daunorubicin, Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung), Decitabin, Decitabin-Cedazuridin, Doxorubicin, Etoposid, Gemtuzumab Ozogamicin, Glasdegib, Histamindihydrochlorid, Idarubicin, Ivosidenib, Mitoxantron, Quizartinib, Tioguanin und Venetoclax zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die allogene Stammzelltransplantation in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Ivosidinib (Beschluss vom 18.01.2024)
- Venetoclax (Beschluss vom 02. Dezember 2021)
- Glasdegib (Beschluss vom 18. Februar 2021)
- Daunorubicin / Cytarabin (Beschluss vom 22. März 2019)
- Gemtuzumab Ozogamicin (Beschluss vom 21. Februar 2019)
- Decitabin (Beschluss vom 02. Mai 2013)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 24.06.2023):
Arzneimittel, die in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use)
verordnungsfähig sind:

- XIV. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es liegt eine schriftliche Äußerung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Da Midostaurin in Verbindung mit einer intensiven Chemotherapie eingesetzt wird, wird für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten grundsätzlich für eine intensive Therapie geeignet sind. Arzneimittel, die ausschließlich für Patientinnen und Patienten zugelassen sind, für welche eine intensive Therapie nicht infrage kommt, werden daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht gezogen.

Für Personen mit neu diagnostizierter AML ist das Behandlungsziel kurativ. Die Therapie besteht dabei aus einer Induktionstherapie, gefolgt von einer Konsolidierungs- und einer Erhaltungsphase.

Induktionstherapie

Konkret für Personen mit aktivierenden FLT3-Mutationen wird der Wirkstoff Midostaurin zusätzlich zu einer Standardinduktionstherapie bestehend aus Cytarabin und Daunorubicin entsprechend dem 7+3 Schema in der aktuellen Leitlinie des Alberta

Health Services sowie in den schriftlichen Äußerungen der der AkdÄ als Standardtherapie empfohlen.²

Insgesamt geht aus der vorliegenden Leitlinienempfehlung und der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eindeutig hervor, dass die Induktionstherapie mit einer Midostaurin-Kombinationstherapie in der vorliegenden Indikation bei Vorliegen einer FLT3-Mutation den aktuellen Therapiestandard darstellt und Midostaurin in der aktuellen klinischen Versorgungssituation ein entsprechend hoher Stellenwert in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und FLT3-Mutation beigemessen wird.

Allerdings ist gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.

Hiervon ausgehend stellt eine Induktionstherapie mit Cytarabin in Kombination mit einem Anthracyclin eine geeignete Vergleichstherapie dar. Als Anthracyclin kommen unter Berücksichtigung der Evidenz und des Zulassungsstatus die Wirkstoffe Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron infrage. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass eine dieser Kombinationstherapien regelhaft zu präferieren wäre. Somit stellen alle drei Kombinationen (Cytarabin + Daunorubicin, Cytarabin + Idarubicin oder Cytarabin + Mitoxantron) jeweils eine geeignete Vergleichstherapie dar.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Midostaurin ist nicht auf die *de novo* AML eingeschränkt. Entsprechend sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten umfasst, die eine therapiebedingte AML (t-AML) bzw. eine AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) in Verbindung mit einer FLT3-Mutation aufweisen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde von der Fachgesellschaft erläutert, dass auch die sekundäre AML im klinischen Versorgungskontext Genotyp-spezifisch behandelt wird, sodass bei Vorliegen einer FLT3-Mutation Midostaurin eingesetzt werden würde. Für die Patientengruppe mit AML-MRC bzw. t-AML wurde im August 2018 das Arzneimittel Vyxeos[®] zugelassen, welches eine liposomale Formulierung der Wirkstoffkombination aus Daunorubicin und Cytarabin enthält. Mit Beschluss des G-BA vom 22. März 2019 wurde in der Nutzenbewertung von Orphan-Drugs für Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber dem 7+3 Schema aus Daunorubicin und Cytarabin festgestellt. Für Personen mit FLT3-mutierter t-AML und

² Alberta Health Services (AHS). Acute myeloid leukaemia; Version 6 [online]. 07.2019. Edmonton (CAN): AHS; 2019.

AML-MRC wird Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) in der Induktionsphase als eine weitere geeignete Vergleichstherapie erachtet.

Für Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren mit CD33-positiver de novo AML ist zudem der Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin zugelassen. Gemäß vorliegender Evidenz konnte in einer Metaanalyse ein Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin zu einer intensiven Induktionstherapie bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem zytogenetischem Risiko gezeigt werden, während bei Personen mit hohem zytogenetischem Risiko kein Vorteil festgestellt wurde. Bei Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation besteht gemäß ELN-Klassifikation³ unter Berücksichtigung zytogenetischer und molekularer Aberrationen ein intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil. Mit G-BA Beschluss vom 21. Februar 2019 wurde für Gemtuzumab Ozogamicin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Daunorubicin und Cytarabin festgestellt. Dabei zeigte sich in der pivotalen Studie ALFA-0701 keine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin zu Daunorubicin und Cytarabin. Unter Berücksichtigung der obigen Gesichtspunkte wird Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin für das vorliegende Anwendungsgebiet der AML mit FLT3-Mutation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Seit Ende Dezember 2023 ist Quizartinib in Kombination mit Cytarabin und einem Anthrazyklin für die Induktionstherapie von AML-Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-ITD Mutation zugelassen. Es handelt sich um eine neue Behandlungsoption, zu der in der vorliegenden Evidenz keine Therapieempfehlungen vorhanden sind. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird Quizartinib in Kombination mit Cytarabin und einem Anthrazyklin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Konsolidierungstherapie

Für die Konsolidierungstherapie wird in der vorliegenden Leitlinie sowie in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ einhellig entweder eine Chemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Die Therapieentscheidung sollte dabei anhand patientenindividueller Faktoren, insbesondere unter Einbeziehung der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten getroffen werden.

Gemäß der vorliegenden Evidenz wird als Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-Mutation konkret der Einsatz von Midostaurin in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin empfohlen. Auch aus der vorliegenden Leitlinienempfehlung und der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass die Kombinationstherapie mit Midostaurin für die Patientinnen und Patienten mit FLT3-

³ Döhner H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345-1377. doi:10.1182/blood.2022016867

Mutation im Rahmen der Konsolidierung nach einer Midostaurin-haltigen Induktionstherapie in der aktuellen Versorgungssituation den Therapiestandard darstellt. Wie bereits oben ausgeführt, kann Midostaurin unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Nutzenbewertung bestimmt werden.

Dementsprechend kommt als Chemotherapie einerseits die Hochdosistherapie mit Cytarabin in Betracht, wobei für ältere Personen auch eine weniger intensivierte Cytarabin-Dosierung eine Behandlungsoption darstellt. Für Personen mit t-AML und AML-MRC wird, analog der obigen Ausführungen, der Einsatz von Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) empfohlen. Gemäß der Fachinformation von Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) müssen die Patientinnen und Patienten bereits im Rahmen der Induktionschemotherapie mit Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) behandelt worden sein.

Bei Personen mit günstiger Prognose wird die Chemotherapie der allogenen Stammzelltransplantation vorgezogen, da der Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation bei diesem Patientenkollektiv das therapiebedingte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko nicht überwiegt. Für Personen mit intermediärem Risiko stellen sowohl die Chemotherapie als auch die allogene Stammzelltransplantation eine mögliche Option dar. Bei der Therapieentscheidung sollte die potenziell erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv gegenüber der erhöhten behandlungsassoziierten Mortalität der allogenen Stammzelltransplantation abgewogen werden. Aufgrund des hohen Rückfallrisikos stellt die allogene Stammzelltransplantation gemäß Leitlinienempfehlungen für Personen mit ungünstiger Prognose die zu präferierende Therapieoption dar.

Seit Ende Dezember 2023 ist Quizartinib in Kombination mit Cytarabin als Konsolidierungstherapie für AML-Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-ITD Mutation zugelassen. Es handelt sich um eine neue Behandlungsoption, zu der in der vorliegenden Evidenz keine Therapieempfehlungen vorhanden sind. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird Quizartinib in Kombination mit Cytarabin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA für den vorliegenden Beschluss eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)) und einer allogenen Stammzelltransplantation, in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Erhaltungstherapie

Auf Basis der Äußerungen der Fachgesellschaft bzw. der AkdÄ zu dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren bzw. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird für Personen mit AML und FLT3-Mutation, die sich in erster Remission befinden, die

Durchführung einer Erhaltungstherapie im Anschluss an die Konsolidierungstherapie empfohlen. Die Auswahl des in der Erhaltungstherapie eingesetzten Wirkstoffes soll unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus erfolgen.

Für die Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie stehen entsprechend ihres Zulassungsstatus die Wirkstoffe Midostaurin und orales Azacitidin zur Verfügung. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass einer dieser Wirkstoffe konkret im Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML bevorzugt empfohlen wird.

Wie bereits oben ausgeführt, kann Midostaurin unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Nutzenbewertung bestimmt werden.

Orales Azacitidin ist als Erhaltungstherapie für Personen, die eine komplette Remission oder eine komplette Remission mit unvollständiger Regeneration des Blutbildes nach einer Induktionstherapie mit oder ohne Konsolidierungstherapie erreicht haben und die nicht für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen geeignet sind, einschließlich derer, die sich dagegen entschieden haben, zugelassen. In der zulassungsrelevanten Studie CC-486-AML-001 konnte für Personen mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko ein Überlebensvorteil gezeigt werden. Dieser Vorteil bestand auch für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, deren AML eine FLT3-Mutation aufwies.

Gemäß vorliegender Evidenz bietet eine Erhaltungstherapie im Anschluss an eine Transplantation Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens. Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Erhaltungstherapie der AML nach einer Stammzelltransplantation nicht zugelassen.

Im Rahmen von zwei randomisierten kontrollierten Studien zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, konnte durch eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib gegenüber beobachtendem Abwarten das Risiko für Rezidiv oder Tod signifikant reduziert und das Gesamtüberleben verlängert werden.^{4,5}

⁴ Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röllig C et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020; 38(26):2993-3002. Doi: 10.1200/JCO.19.03345.

⁵ Xuan L, Wang Y, Huang F, Fan Z, Xu Y, Sun J et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(9):1201-12. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30455-1.

Entsprechend der vorliegenden Evidenz kommt Sorafenib zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, infrage. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 18. August 2022 beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Sorafenib in der Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und einer FLT3-ITD-Mutation zu beauftragen.

Bei der abgrenzbaren Gruppe der Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-Mutation nach allogener Stammzelltransplantation in der Konsolidierung ist der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig.

Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Sorafenib in Abwesenheit anderer zugelassener Arzneimittel konkret für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.

Für Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der Konsolidierungstherapie eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben und die keine FLT3-ITD-Mutation aufweisen, trifft keine der oben genannten Empfehlungen zu. Für Patientinnen und Patienten ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation erachtet der G-BA daher beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Erhaltungstherapie.

Seit Ende Dezember 2023 ist Quizartinib als Erhaltungstherapie für AML-Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-ITD Mutation zugelassen. Es handelt sich um eine neue Behandlungsoption, zu der in der vorliegenden Evidenz keine Therapieempfehlungen vorhanden sind. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird Quizartinib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassend bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin, Sorafenib und beobachtendem Abwarten unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Midostaurin wie folgt bewertet:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3 Mutation aufweisen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Midostaurin zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Studie RATIFY sowie die Studien A2220 und AMLSG 16-10 vor.

Studie RATIFY

RATIFY ist eine abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie. An der Studie nahmen Erwachsene zwischen 18 und 60 Jahren mit neu diagnostizierter AML, die eine FLT3-Mutation aufweisen, teil. Die Studie wurde zwischen 2008 und 2022 in 177 Studienzentren in Europa, Australien und Amerika durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer hat den Datenschnitt vom 26. März 2022 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die präspezifizierte Analyse zum Gesamtüberleben, die 10-Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin/des letzten Patienten oder nach 509 Todesfällen geplant war.

In der Studie RATIFY wurde Midostaurin gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin als Induktionstherapie, in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin als Konsolidierungstherapie und als Monotherapie zur Erhaltungstherapie verglichen. Insgesamt wurden 717 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (Midostaurin: N = 360; Placebo: N = 357). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem FLT3-Mutationsstatus (ITD mit einem Allelverhältnis von $< 0,7$ vs. ITD mit einem Allelverhältnis von $\geq 0,7$ vs. TKD).

In der Induktionsphase wurde Midostaurin oder Placebo in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin im 7+3-Schema verglichen. Midostaurin oder Placebo wurde im Anschluss an die Chemotherapie gegeben. Patientinnen und Patienten, die nach dem ersten Zyklus keine komplette Remission erreichten, erhielten einen weiteren Zyklus der Induktionstherapie.

Patientinnen und Patienten, die durch die Induktionstherapie eine komplette Remission erreichten, erhielten eine Konsolidierungstherapie mit Midostaurin oder Placebo in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin. Zudem konnten die Patientinnen und Patienten nach ärztlichem Ermessen auch eine Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie erhalten. Die Stammzelltransplantation war jedoch nicht Teil der Studienbehandlung. Im Anschluss an die Konsolidierungstherapie wurde eine Erhaltungstherapie mit täglicher Gabe von Midostaurin oder Placebo über 12 Zyklen à 28 Tage durchgeführt.

Unter anderem durch das potentielle Vorhandensein von altersassoziierten, biologisch ungünstigen Subentitäten der AML und durch mögliche Komorbiditäten weisen ältere Patientinnen und Patienten mit AML eine wesentlich schlechtere Prognose im Vergleich zu jüngeren Patientinnen und Patienten auf. Da die RATIFY-Studie nur mit Patientinnen und

Patienten bis zu einem Alter von 60 Jahren durchgeführt wurde, bestehen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf ältere Patientinnen und Patienten Unsicherheiten, insbesondere auch, da die in der Studie eingesetzte Dosierung von hochdosiertem Cytarabin (3 g/m^2) in der Konsolidierungstherapie nicht den Empfehlungen für ältere, „fitte“ Patienten von $1,5 \text{ g/m}^2$ entspricht. Aktualisierte Empfehlungen verweisen auch für jüngere Patientinnen und Patienten auf eine maximale Dosierung von $1,5 \text{ g/m}^2$ Cytarabin im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Konsolidierungsphase

Für die Konsolidierungstherapie stellt eine patientenindividuelle Therapie aus Chemotherapie und allogener Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Eine Stammzelltransplantation, obwohl nicht Teil der Studienbehandlung, wurde im Studienverlauf für 60,8 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 55,5 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm dokumentiert. Dabei wurden 86,3 % der Stammzelltransplantationen im Interventionsarm und 88,9 % der Stammzelltransplantationen im Vergleichsarm als „allogene“ Stammzelltransplantation gekennzeichnet. Der pharmazeutische Unternehmer gibt in seiner schriftlichen Stellungnahme an, dass mehr als 75 % der Stammzelltransplantationen vor der Erhaltungstherapie durchgeführt wurden. Im Rahmen der mündlichen Anhörung im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde seitens der DGHO erläutert, dass eine Stammzelltransplantation nicht zwingend direkt im Anschluss an eine Induktionstherapie, sondern auch nach Überbrückung mit einem oder maximal zwei Konsolidierungszyklen durchgeführt werden kann. Der konkrete Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach maximal zwei Konsolidierungszyklen eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben, geht aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervor.

Da die Stammzelltransplantation nicht Teil der Studienbehandlung war, wurden im Rahmen der Studie RATIFY die Entscheidungskriterien für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation nicht dokumentiert. Es ergeben sich daher Unsicherheiten dahingehend, ob für alle Patientinnen und Patienten, für die basierend auf den patientenindividuellen Entscheidungskriterien die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation angezeigt war, auch tatsächlich durchgeführt wurde. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde seitens der DGHO ausgeführt, dass der Anteil der stammzelltransplantierten Patientinnen und Patienten der Studie RATIFY ausreichend repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext sei und sich die Entscheidungskriterien für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation zwischen dem Studienzeitraum der RATIFY-Studie und dem aktuellen Versorgungskontext nicht wesentlich verändert hätten. Hierbei wurden als wesentliche Entscheidungsfaktoren im klinischen Versorgungskontext die Komorbidität und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten genannt, welche auch Bestandteil der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie definierten patientenindividuellen Kriterien für die Therapieentscheidung sind.

Die Umsetzung der zweckmäßigen patientenindividuellen Therapie in der Konsolidierungsphase ist somit mit Unsicherheiten behaftet, wird aber insgesamt für eine Bewertung der Studiendaten als hinreichend erachtet.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erhaltungsphase

Für die Erhaltungstherapie stellt eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind), Sorafenib (nur für Personen mit FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) und beobachtendem Abwarten (nur für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

In der RATIFY-Studie wurde im Vergleichsarm in der Erhaltungstherapie ein Placebo eingesetzt. Unter Berücksichtigung von entsprechenden Aspekten in der Studiendurchführung als eine hinreichende Annäherung an beobachtendes Abwarten erachtet wird. Das beobachtende Abwarten stellt gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für Patientinnen und Patienten mit FLT3-TKD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation eine geeignete Behandlungsoption dar, deren Anteil in der Studie RATIFY jedoch bei nur 11,7 % liegt (84 von 717 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten). Darüber hinaus ist keine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin, Sorafenib und beobachtendem Abwarten erfolgt, weshalb die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungsphase in der Studie RATIFY insgesamt nicht umgesetzt ist.

Zu den vorgelegten Zusatzanalysen

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer drei Zusatzanalysen vorgelegt.

In der Zusatzanalyse 1 betrachtet der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Patientinnen und Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in der Erhaltungstherapie für die stammzelltransplantierten Patientinnen und Patienten aus den eingereichten Daten nicht beurteilbar. Zudem ist das Anwendungsgebiet von Midostaurin nicht bezüglich der Durchführung einer Stammzelltransplantation eingeschränkt. Die Zusatzanalyse 1 wird als nicht geeignet für die Nutzenbewertung erachtet und nicht herangezogen.

In der Zusatzanalyse 2 betrachtet der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich stammzelltransplantierte Patientinnen und Patienten mit einer FLT3-TKD-Mutation. Die Patientinnen und Patienten mit FLT3-TKD-Mutation stellen nur eine kleine Subgruppe des vorliegenden Anwendungsgebiets dar. Entsprechend adressiert die vorgelegte Zusatzanalyse 2 lediglich 11,7 % der Studienpopulation der RATIFY-Studie. Daher wird die Aussagekraft dieser Zusatzanalyse insgesamt als zu gering bewertet, um hinreichend sichere Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin abzuleiten.

In der Zusatzanalyse 3 zensiert der pharmazeutische Unternehmer die Patientinnen und Patienten zum Beginn der Erhaltungstherapie und legt hierzu Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Ereignisfreies Überleben (EFS) und zum krankheitsfreies Überleben (DFS) vor. In dieser Zusatzanalyse werden somit ausschließlich die Behandlungsphasen der Induktions- und Konsolidierungstherapie betrachtet, welche einen Beobachtungszeitraum von lediglich 6 Monaten umfassen. Dieser Zeitraum wird unter Berücksichtigung der 10-

jährigen Nachbeobachtung in der Studie RATIFY nicht als hinreichend erachtet, um darauf basierend eine Bewertung des Zusatznutzens durchzuführen. Zudem treten nach 6 Monaten weitere der vom Endpunkt EFS umfassten Ereignisse in relevantem Ausmaß auf. Es kann bei einer alleinigen Betrachtung dieser Therapiephasen nicht hinreichend sicher abgeleitet werden, dass der in diesem Zeitraum beobachtete Effekt in der Erhaltungsphase bzw. in der Nachbeobachtung bestehen bleibt. Unabhängig von diesen Gesichtspunkten umfasst das zugelassene Anwendungsgebiet von Midostaurin als festen Bestandteil auch die Erhaltungstherapie. Die vorgelegte Zusatzanalyse 3 ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet von Midostaurin bestehend aus Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie nicht geeignet. Daher wird die Zusatzanalyse 3 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Fazit zur Eignung der Daten der RATIFY-Studie

In der Gesamtschau ist festzustellen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erhaltungstherapie in der Studie RATIFY nicht umgesetzt wurde. Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Zusatzanalysen stellen keine hinreichend geeignete Datengrundlage für Bewertung dar. Die Studiendaten der Studie RATIFY erlauben somit keine Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der vorliegenden zweckmäßige Vergleichstherapie.

Studie A2220

Die Studie A2220 besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil der Studie ist eine offene, einarmige Studie, die das Risikoprofil und die Verträglichkeit von Midostaurin bei japanischen Patientinnen und Patienten untersucht.

Der zweite Studienteil wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt und schloss auch Patientinnen und Patienten außerhalb Japans ein. Insgesamt wurden 62 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (Midostaurin: N = 30; Placebo: N = 32). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem eingesetzten Chemotherapieschema und dem FLT3-Mutationsstatus (ITD mit einem Allelverhältnis von $< 0,7$ vs. ITD mit einem Allelverhältnis von $\geq 0,7$ vs. TKD). Der zweite Teil dieser Studie wurde analog zur RATIFY-Studie durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten in Japan konnten jedoch auch mit dem JALSG-Schema in der Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt werden. Das JALSG-Schema besteht aus den gleichen Wirkstoffen wie in der RATIFY-Studie, weist jedoch Unterschiede in der Dosierung und im Dosierungsintervall auf. Auch in dieser Studie war eine Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie nicht explizit vorgesehen, konnte aber nach ärztlichem Ermessen im Anschluss an eine Induktionstherapie durchgeführt werden. Die Studienmedikation wurde vor einer Stammzelltransplantation abgesetzt und durfte im Anschluss nicht wieder aufgenommen werden.

Analog zur RATIFY-Studie wurde in der Erhaltungstherapie der Studie A2220 die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Die Studie A2220 ist daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Studie AMLSG 16-10

AMLSG ist eine einarmige Studie, an der 440 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit einer FLT3-ITD-Mutation und diagnostizierter AML, AML-assoziiertes myeloisches Vorläufer-Neoplasie oder akuter Leukämie mit unklarer Linienzugehörigkeit eingeschlossen wurden. Eine Behandlung der Erkrankung mit Chemotherapie durfte nicht erfolgt sein.

Die Patientinnen und Patienten erhielten eine Induktionstherapie entsprechend der RATIFY-Studie. Als Konsolidierungstherapie sollte primär eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Falls Patientinnen und Patienten nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren, wurden sie im Rahmen der Konsolidierungstherapie mit 4 Zyklen Cytarabin behandelt. Im Anschluss an die Konsolidierungstherapie erhielten alle Patientinnen und Patienten eine einjährige Erhaltungstherapie mit Midostaurin.

In der Studie AMLSG 16-10 wurde Midostaurin nicht gemäß seiner Zulassung als Erhaltungstherapie nach Stammzelltransplantation eingesetzt. Midostaurin ist ausschließlich als Erhaltungstherapie nach Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie zugelassen.

Die Ergebnisse der AMLSG 16-10-Studie wurden mit einer externen Kontrollkohorte verglichen, die aus 415 Patientinnen und Patienten aus 5 Studien zwischen 1993 und 2009 bestand. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten eine Induktionstherapie mit 1 bis 3 Zyklen Idarubicin, Cytarabin und Etoposid, gefolgt von einer hochdosierten Cytarabin-basierten Konsolidierungstherapie. Die Entscheidung über die Durchführung einer Stammzelltransplantation oblag dem Ermessen der Ärztin oder des Arztes. Eine Induktionstherapie bestehend aus Idarubicin, Cytarabin und Etoposid stellt keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Zudem wurde eine Erhaltungstherapie überwiegend nicht durchgeführt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde ein weiterer Vergleich zwischen der AMLSG 16-10 Studie und dem Kontrollarm der RATIFY Studie durchgeführt und eingereicht.

Aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den externen Kontrollkohorten und der nicht zulassungskonformen Anwendung von Midostaurin in der Studie AMLSG 16-10 sind die Studiendaten sowie die vorgelegten indirekten Vergleiche für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Gesamtbewertung

Für die vorliegende Neubewertung von Midostaurin aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze des Orphan-Drugs legt der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens in der Behandlung der neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation die Ergebnisse aus den Studien RATIFY, A2220 und AMLSG 16-10 vor. Die Studien A2220 und AMLSG 16-10 sowie der mit der Studie AMLSG 16-10 Studie vorgelegte indirekte Vergleiche sind für die Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der nicht zulassungskonformen Anwendung von Midostaurin nicht geeignet.

Bei der Studie RATIFY handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Anwendung von Midostaurin in der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. In Bezug auf die Erhaltungstherapie ist die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie RATIFY

nicht umgesetzt. Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Zusatzanalysen stellen keine hinreichend geeignete Datengrundlage für Bewertung dar. Die Studiendaten der Studie RATIFY erlauben somit keine Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der vorliegenden zweckmäßige Vergleichstherapie.

Insgesamt geht aus der vorliegenden Leitlinienempfehlung und der Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eindeutig hervor, dass die Induktions- und Konsolidierungstherapie mit einer Midostaurin-Kombinationstherapie in der vorliegenden Indikation bei Vorliegen einer FLT3-Mutation den aktuellen Therapiestandard darstellt und Midostaurin in der aktuellen klinischen Versorgungssituation ein entsprechend hoher Stellenwert in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und FLT3-Mutation beigemessen wird. Unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV kann Midostaurin in diesem Verfahren jedoch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegenden Nutzenbewertung bestimmt werden. In der Erhaltungstherapie werden in Abhängigkeit von der Induktions- und Konsolidierungstherapie neben Midostaurin weitere Arzneimittel empfohlen.

Somit ist ein Zusatznutzen von Midostaurin bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten in kompletter Remission gegenüber der für den vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Rydapt mit dem Wirkstoff Midostaurin aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze. Rydapt wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Rydapt wird angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Rydapt-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission.“

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Midostaurin legt der pharmazeutische Unternehmer die Studiendaten der Studien RATIFY, A2220 und AMLSG 16-10 vor.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Induktionschemotherapie gefolgt von einer patientenindividuellen Konsolidierungstherapie unter Auswahl von Chemotherapie und allogener Stammzelltransplantation und eine anschließende patientenindividuelle Erhaltungstherapie unter Auswahl von Azacitidin, Sorafenib und beobachtendes Abwarten bestimmt.

Die Studien A2220 und AMLSG 16-10 sowie der mit der Studie AMLSG 16-10 Studie vorgelegten indirekten Vergleiche sind für die Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der nicht zulassungskonformen Anwendung von Midostaurin nicht geeignet.

In Bezug auf die Erhaltungstherapie ist die vorliegende zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie RATIFY nicht umgesetzt. Die Studiendaten der Studie RATIFY erlauben somit keine Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für einen Vergleich gegenüber der für den vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten vor.

Ein Zusatznutzen von Midostaurin ist daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A23-110) zugrunde gelegt.

Als Obergrenze berücksichtigt der G-BA die im Dossier angegebene Patientenzahl des pharmazeutischen Unternehmers. Die Angabe des pharmazeutischen Unternehmers ist mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet.

Zur Ermittlung der Inzidenz nutzt der pharmazeutische Unternehmer eine Routinedatenanalyse. Inwieweit die verwendeten Diagnosecodes geeignet sind, ausschließlich neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten zu erfassen, ist unklar. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer keinen Studienbericht zur Routinedatenanalyse vor, sodass das methodische Vorgehen der Routinedatenanalyse nicht vollständig nachvollziehbar ist.

Zusätzliche Unsicherheiten bestehen hinsichtlich des Anteilswertes für eine FLT3-Mutation, der sich nicht ausschließlich auf neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten bezieht. Die Übertragbarkeit dieses Anteilswertes auf inzidente Fallzahlen ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Anteilswerte für Patientinnen und Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, wurden unabhängig vom FLT3-Mutationsstatus ermittelt. Es ist unklar, ob sich diese Anteilswerte auf sowie eine ausschließlich FLT3-mutierte AML-Population übertragen lassen. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, ob die berücksichtigten OPS-Codes die Gesamtheit der durchgeführten intensiven Chemotherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet abbilden. Dies führt zu weiteren Unsicherheiten hinsichtlich des ermittelten Anteilswerts für die Eignung für eine intensive Chemotherapie.

Als Untergrenze wird die Patientenzahl aus der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin (Beschluss vom 05.04.2017) herangezogen. Durch die Verwendung der Untergrenze aus dem Erstbeschluss wird die Gesamtspanne der Patientenzahl vergrößert und den beschriebenen Unsicherheiten besser Rechnung getragen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rydapt (Wirkstoff: Midostaurin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. März 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Midostaurin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

FLT3-Nachweis

Vor der Einnahme von Midostaurin muss eine FLT3-Mutation (als interne Tandemduplikation [ITD] oder in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mit einem validierten Test bestätigt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für Sorafenib als Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD Mutation nach Stammzelltransplantation liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Zulassung vor. Für die Kostenkalkulation im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Therapie legt der G-BA das Behandlungsschema der NCCN Leitlinie zugrunde.⁶

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2024 (4 210,59 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (seit dem 28. März 2024: 250 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

⁶ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Myeloid Leukemia. Version 4.2023 [online]. 2023. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Induktionstherapie				
Midostaurin	<u>2x täglich an Tag 8 - 21:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	14	14 - 28
Cytarabin	<u>Tag 1 - 7:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	7	7 - 14
Daunorubicin	<u>Tag 1 - 3:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	3	3 - 6
Konsolidierungstherapie				
Midostaurin	<u>Tag 8 - 21:</u> 28-Tage-Zyklus	4	14	56
Cytarabin	<u>2x täglich an Tag 1, 3, 5:</u> 28-Tage-Zyklus	4	3	12
Erhaltungstherapie				
Midostaurin	<u>2x täglich an Tag 1-28:</u> 28-Tage-Zyklus	6,9 - 7,7	28	194 - 218
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Induktionstherapie				
Cytarabin + Daunorubicin				
Cytarabin	<u>Tag 1 - 7:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	7	7 - 14
Daunorubicin	<u>Tag 1 - 3:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	3	3 - 6
Cytarabin + Idarubicin				
Cytarabin	<u>Tag 1 - 7:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	7	7 - 14
Idarubicin	<u>Tag 1 - 3:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	3	3 - 6
Cytarabin + Mitoxantron				
Cytarabin	<u>Tag 1 - 7:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	7	7 - 14
Mitoxantron	<u>Tag 1 - 3:</u> 28-Tage-Zyklus	1 - 2	3	3 - 6

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)				
Daunorubicin/ Cytarabin (liposomale Formulierung)	1. Zyklus: Tag 1, 3, 5 2. Zyklus: Tag 1, 3 28-Tage-Zyklus	1 - 2	1. Zyklus: 3 2. Zyklus: 2	3 - 5
Konsolidierungstherapie				
Hochdosis Cytarabin				
Cytarabin	2x täglich an Tag 1, 3, 5: 28-Tage-Zyklus	4	3	12
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)				
Daunorubicin/ Cytarabin (liposomale Formulierung)	Tag 1, 3: 28-Tage-Zyklus	1 - 2	2	2 - 4
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation				
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	einmalig	12,4 (mittlere Verweildauer)	12,4	Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie
allogene Stammzelltransfusion	einmalig	34,4 - 37,8 (mittlere Verweildauer)	34,4 - 37,8	allogene Stammzelltransfusion
Erhaltungstherapie				
Orales Azacitidin	Tag 1 - 14: 28-Tage-Zyklus	7 - 10,8	14	98 - 151
Sorafenib ⁶	Tag 1 - 28: 28-Tage-Zyklus	5,6 - 9,3	28	158-260

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche

Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁷.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Induktionstherapie					
Midostaurin	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	14 - 28	56 - 112 x 25 mg
Cytarabin	200 mg/m ²	382 mg	4 x 100 mg	7 - 14	28 - 56 x 100 mg
Daunorubicin	60 mg/m ²	114,6 mg	6 x 20 mg	3 - 6	18 - 36 x 20 mg
Konsolidierungstherapie					
Midostaurin	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	56	224 x 25mg
Cytarabin	3 g/m ²	2 x 5,73 g	2 x 5000 mg 1 x 2000 mg	12	24 x 5000 mg 12 x 2000 mg
Erhaltungstherapie					
Midostaurin	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	201 - 225	776 - 872 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Induktionstherapie					
Cytarabin + Daunorubicin					
Cytarabin	100 - 200 mg/m ²	191 - 382 mg	2 - 4 x 100 mg	7 - 14	14 - 56 x 100 mg
Daunorubicin	60 mg/m ²	114,6 mg	6 x 20 mg	3 - 6	18 - 36 x 20 mg
Cytarabin + Idarubicin					
Cytarabin	100 - 200 mg/m ²	191 - 382 mg	2 - 4 x 100 mg	7 - 14	14 - 56 x 100 mg

⁷ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Idarubicin	12 mg/m ²	22,92 mg	1 x 20 mg 1 x 5 mg	3 - 6	3 - 6 x 20 mg 3 - 6 x 5 mg
Cytarabin + Mitoxantron					
Cytarabin	100 mg/m ²	191 mg	2 x 100 mg	7 - 14	14 - 28 x 100 mg
Mitoxantron	12 mg/m ²	22,92 mg	1 x 25 mg	3 - 6	3 - 5 x 25 mg
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)					
Daunorubicin/ Cytarabin (liposomale Formulierung)	44 mg/m ² / 100 mg/m ²	84,0 mg / 191,0 mg	2 x 44 mg / 100 mg	3 - 5	6 - 10 x 44 mg /100 mg
Konsolidierungstherapie					
Hochdosis Cytarabin					
Cytarabin	3 g/m ²	2 x 5,73 g	2 x 5000 mg + 1 x 2000 mg	12	24 x 5000 mg 12 x 2000 mg
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)					
Daunorubicin/ Cytarabin (liposomale Formulierung)	29 mg/m ² / 65 mg/m ²	55,4 mg / 124,2 mg	2 x 44 mg / 100 mg	1 - 2	4 - 8 x 44 mg / 100 mg
Erhaltungstherapie					
Orales Azacitidin	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	98 - 151	98 - 151 x 300 mg
Sorafenib ⁶	<u>Zyklus 1 - 3:</u> 200 mg <u>ab Zyklus 4:</u> 400 mg	400 - 800 mg	2 - 4 x 200 mg	158 - 260	464 - 872 x 200 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Stationäre Behandlungen:

Berechnungs-jahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundebasisfallwert	Pflegeerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Hochdosismethotherapie mit allogener Stammzelltransplantation									
2024	R60D	12,4	1,835	4 210,59 €	1,0441	250 €	7 726,43 €	3236,71	10.963,14 €
2024	A04D	37,8	10,265	4 210,59 €	1,7827	250 €	43 221,71 €	16 846,52	60.068,22 €
2024	A04E	34,4	8,985	4 210,59 €	1,9317	250 €	37 832,15 €	16 612,62	54.444,77 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Induktionstherapie					
Midostaurin 25 mg	4 x 28 WKA	15 991,76	2,00 €	910,00 €	15 079,76 €
Cytarabin 100 mg	10 IIO	48,87 €	2,00 €	1,78 €	45,09 €
Daunorubicin 20 mg	1 PII	46,11 €	2,00 €	8,66 €	35,45 €
Konsolidierungstherapie					
Midostaurin 25 mg	4 x 28 WKA	15 991,76	2,00 €	910,00 €	15 079,76 €
Cytarabin 5000 mg	1 IIL	194,65 €	2,00 €	8,70 €	183,95 €
Cytarabin 2000 mg	1 IIL	77,06 €	2,00 €	3,12 €	71,94 €
Erhaltungstherapie					
Midostaurin 25 mg	4 x 28 WKA	15 991,76	2,00 €	910,00 €	15 079,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Induktionstherapie					
Cytarabin + Daunorubicin					
Cytarabin 100 mg	10 IIO	48,87 €	2,00 €	1,78 €	45,09 €
Daunorubicin 20 mg	1 PII	46,11 €	2,00 €	8,66 €	35,45 €
Cytarabin + Idarubicin					
Cytarabin 100 mg	10 IIO	48,87 €	2,00 €	1,78 €	45,09 €
Idarubicin 5 mg	1 IFK	181,53 €	2,00 €	8,08 €	171,45 €
Idarubicin 20 mg	1 IFK	678,36 €	2,00 €	31,66 €	644,70 €
Cytarabin + Mitoxantron					
Cytarabin 100 mg	10 IIO	48,87 €	2,00 €	1,78 €	45,09 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Mitoxantron 25 mg	1 IFL	366,28 €	2,00 €	19,65 €	344,63 €
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)					
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) 44 mg/100 mg	1 PIK	6 370,01 €	2,00 €	360,50 €	6 007,51 €
Konsolidierungstherapie					
Hochdosis Cytarabin					
Cytarabin 5000 mg	1 IIL	194,65 €	2,00 €	8,70 €	183,95 €
Cytarabin 2000 mg	1 IIL	77,06 €	2,00 €	3,12 €	71,94 €
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)					
Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) 44 mg/100 mg	1 PIK	6 370,01 €	2,00 €	360,50 €	6 007,51 €
Erhaltungstherapie					
Orales Azacitidin 300 mg	14 FTA	17 619,24 €	2,00 €	1 002,95 €	16 614,29 €
Sorafenib 200 mg	112 FTA	371,26 €	2,00 €	17,08 €	352,18 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IFL = Infusionsflaschen; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Steuer: 15. April 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfssteuer“, wird zur

Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines

erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Midostaurin (Rydapt); Fachinformation für Rydapt® 25 mg Weichkapseln; Stand: Juni 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Vor dem Hintergrund der mit dem ALBVVG eingeführten gesetzlichen Vorgaben zur ausnahmsweisen Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie überprüft und am 28. November 2023 neu bestimmt.

Am 13. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO 6 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Midostaurin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. November 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Midostaurin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 25. März 2024 statt.

Mit Schreiben vom 27. März 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. April 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. März 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. März 2024 17. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken